Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität
in Bonn am Rhein
Stellvertr. Direktor: Dozent Dr. Schlomka

Leukämieähnliche Blut- u. Gewebsveränderungen nach Injektionen von Gallensäuren

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt am 23. Februar 1938

von

Samuel Oliver
aus Brooklyn, New York N.Y. U.S.A.

Druck: Köllen-Verlag, Bonn

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn.

Referenten: Prof. Dr. Bürger,
Prof. Dr. Ceelen.

Korreferent: Prof. Dr. Wagenseil.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546405_0166

Meinen lieben Eltern

in Dankbarkeit

Leukämieartige Blut- und Gewebsveränderungen nach Injektionen von Gallensäuren.

In der letzten Zeit erschienene Arbeiten auf dem Gebiet der Leukämien, zeigen, daß es möglich ist, wenigstens leukämieähnliche Blut- und Gewebsveränderungen mit körpereigenen Substanzen hervorzurufen. Bürger und Uiker fanden, daß man mit einer Trockengalle-Olivenöl-Emulsion leukämieähnliche Zustände erzeugen kann (1). Burrows und Cook sowie E. Storti und R. Storti erzielten ähnliche Resultate unter Verwendung von Benzpyren und Dibenzanthracen und verwandten Substanzen (2, 3). Da die Gallensäuren strukturell eine große Aehnlichkeit mit diesen Methylcholanthren-Abkömmlingen zeigen, wollte ich herausfinden, ob man diese Blut- und Gewebsveränderungen auch durch Gallensäuren allein hervorrufen kann. Ich führte die Versuche an Mäusen durch. In folgenden sind die technischen, hämatologischen und pathohistologischen Resultate meiner Versuche beschrieben

Technik.

Die für die Versuche verwandten Mäuse hatten ein Durchschnittsgewicht von 18,5 Gramm. Von sämtlichen in die Versuche einbezogenen Tieren machte ich zuerst ein

Kontrollblutbild. Das Blut wurde folgendermaßen gewonnen: Mit der Schere schnitt ich ein kleines Gewebs-Stückchen vom Schwanzende ab. Es kam reichlich Blut, so daß kein Auspressen des Schwanzblutes erforderlich war, wodurch evtl. eine Leukocytose hätte hervorgerufen werden können. Sämtliche Tiere wurden zweimal wöchentlich subkutan gespritzt, und vor jeder Injektion wurden die Leukocyten gezählt und Blutausstriche gemacht. Ich konnte jedoch bald feststellen, daß die Tiere eine verlängerte Blutgerinnungszeit auf Grund der Injektionen bekamen; es bestand somit die Gefahr einer sekundären Anämie, da die Tiere ziemlich lange nachbluteten. Durch das neuerdings herausgebrachte Mittel von Kohl (4), welches aus einer Mischung von Redoxon, Histidin und Calcium besteht, konnte ich dieser Gefahr gut vorbeugen, da nach kurzer Zeit, nachdem die blutenden Schwanzenden in diese Lösung getaucht wurden, die Blutung stand. Gleich nach Beginn der Injektion von Gallensäuren zeigten die Blutausstriche große unreife Zellformen, deren Einreihung in die myeloische oder lymphatische Reihe sehr schwierig war. Da die oxydase Reaktion uns leicht Aufschluß gibt über die Zugehörigkeit dieser Zellen, machte ich jeweils zur sicheren Klassifizierung die Benzidin-Peroxydasefärbung nach Moschkowski (5). Bei der Auszählung des Differentialblutbildes teilte ich die Zellen in zwei große Gruppen und zwar in die myeloische und in die lymphatische. Zu diesen Gruppen zählte ich sämtliche Zellen, die ihren Ursprung von einem dieser Systeme haben. Erwähnen möchte ich noch kurz, daß die Tiere an den Injektionsstellen große Hautdefekte bekamen, die mit Borken bedeckt waren und keine Eiterungen aufwiesen. Diese

Ulcerationen sind wohl auf die injizierten Gallensäuren zurückzuführen (6), die, wie wir aus klinischen Erfahrungen auch wissen, bei Menschen ebenfalls starke Hautreizungen hervorrufen können, wie z. B. beim Ikterus.

Die von mir verwendeten Substanzen, wie Natrium cholalicum, Natrium gylcocholicum und Natrium taurocholicum wurden vorher auf Verunreinigungen untersucht. Dabei konnte festgestellt werden: Das benutzte Präparat (von Merck) von Natrium cholalicum ist ein reinstes cholsaures Natrium, das minimale Mengen Chlorid- und Eisenverunreinigung aufweist. Natrium glycocholicum enthält stets Natrium taurocholat; der durchschnittliche Taurocholatgehalt beträgt 32%. Natrium taurocholicum ist immer glycocholhaltig; der durchschnittliche Gehalt beträgt ca. 55% Natrium taurocholat. Die vorgenannten Präparate wurden aus Ochsengalle hergestellt. Die Vermutung, daß die Gallensäuren Spuren von Cholesterin enthalten, wurde durch die Liebermann-Burkhardtsche Reaktion ausgeschlossen.

I.

Versuche mit Natrium desoxycholat.

Auch von diesen Tieren wurden Kontrollblutbilder gemacht, um normale Vergleichswerte zu haben. Jedes dieser Tiere bekam wöchentlich zweimal 0,25 ccm einer 10%igen Natrium-desoxycholat-Olivenöl-Emulsion subkutan unter die Rückenhaut injiziert. Am 25. 6. begann ich mit den Injektionen, die bis zum 17. 7. in gleicher Weise fortgeführt wurden. In Folgendem möchte ich als Bei-

spielstier dieser Versuchsreihe Maus 91 wählen, um die bei sämtlichen Tieren gleichartig festgestellten Veränderungen zu beschreiben.

A. Hämatologischer Befund.

Am 28. 6. betrugen die Leukocyten im cmm 38 750. Am 2. 7. konnte ich einen Anstieg bis 41 250 feststellen. Ein plötzliches Abfallen erfolgte am 6. 7. bis 26 000. Nach den darauffolgenden Injektionen konnte ich jedoch wieder einen allmählichen Anstieg beobachten. Am 17. 7. starb das Tier. Die kurz vor dem Tode gemachte Blutzählung ergab 34 000 Leukocyten. Im Differentialblutbild waren die Polymorphkernigen und die Lymphocyten ziemlich konstant. Kurz nach dem rapiden Abfall der Leukocytenzahl am 6. 7. kam es zu einer Verschiebung im Differentialblutbild und zwar zu Gunsten der Lymphocyten, die bis einen Tag vor dem Tode des Tieres anhielt. Am 16. 7. kam es wieder zu einer Verschiebung, die sich an die Zahlen des höchsterreichten Wertes hielt.

Die erwähnten jugendlichen Formen, welche ausschließlich Abkömmlinge der lymphatischen Reihe waren, zeigten folgende Formen:

1. Junge großkernige Zellen mit einer starken Basophilie des Protoplasmas und Vakuolenbildung = die Lymphoblasten.

2. Große Lymphocyten, die sich durch einen größeren Kern und einen etwas breiteren Protoplasmarand auszeichneten.

B. Pathologisch-anatomischer Befund.

1. Bei der Sektion war makroskopisch die Leber stark vergrößert, von ziemlich harter Konsistenz und von braunroter Farbe. Auf der Schnittfläche waren keine Besonderheiten festzustellen.

Mikroskopisch zeigte die Leber eine mäßige klein- und rundzellige Infiltration der Glissonschen Kapsel und eine ziemlich starke Hyperämie der Kapillaren: Die Leberzellen hatten teilweise mehrere Kerne. Die Kupfferschen Sternzellen waren deutlich zu sehen.

2. Die Milz war vergrößert, und die Malpighischen Körperchen waren nicht deutlich sichtbar. Ihre Farbe war blaß, rötlich-blau.

Die Milzpulpa zeigte massenhaft Riesenzellen, die wahrscheinlich nach ihrer Größe und dem Verhalten von Kernen und Protoplasma als Megakaryocyten angesprochen werden können. Auffallend waren an ihnen die pyknotischen Kerne. Die Pulpa war so enorm gewuchert, daß die Follikelzeichnung mikroskopisch nicht deutlich abzugrenzen war.

II.

Versuche mit Natrium cholalicum.

Maus Nr. 85, 86, 87, 88 wurde zweimal wöchentlich mit 0,25 ccm einer 10%igen Natrium-cholalicum-Olivenöl-Emulsion subkutan gespritzt. Diese Emulsion wurde folgendermaßen bereitet: 50 mg Natrium cholalicum wurden mit einigen Tropfen Aqua dest. gelöst, und mit 5 ccm Olivenöl kräftig verrieben. Als Beispielstier wählte ich Maus 85.

Maus 89						Maus 91				
Datum	W.B.K	P.M.K.	Lymph	Inj.	Gew.	W.B.K.	P.M.K.	Lymph	Inj.	Gew.
24.6.37	15,250	40	60	0,25ccm 10% Oliven-Oel-Emulsion Subkutan	23,5 g	16,000	28	72	0,25ccm 10 % Oliven-Oel-Emulsion Subkutan	21 g
25.6.				|					|	
28.6.	12,500	50	50	„	20,5	38,750	38	62	„	20
2.7.	21.500	66	34	„	15	41,250	58	42	„	19
6.7.	28,250	35	65	„	16 5	26,000	44	56	„	19
9.7.	27,000 *	26	74	„	14	28,000 *	20	80	„	20,5
12.7.	10.7 37 ✝					30,250	22	78	„	21
16.7.						34,000	66	34	„	19,75
						17.7.37 ✝				

Gesamtmenge
Natrium Desoxycholat 125 mg
* Auftreten von Jugend-Formen.

Gesamtmenge
Natrium Desoxycholat 175 mg
* Auftreten von Jugend-Formen

DESOXYCHOLAT

Maus 92					Maus 84				
W. B. K.	P. M. K.	Lymph	Inj.	Gew.	W. B. K.	P. M. K.	Lymph	Inj.	Gew.
19,000	34	6	0,25 ccm 10 % Oliven-Oel-Emulsion Subkutan	21g					
								0,25 ccm 10 % Olivenöl-Emulsion Subkutan	
30,750	28	7	„	19,5	23,000	25	75		21,5 g
24,500	52	48	„	17,5	31,750	30	70	„	21
3. 7. 37 ✝					32,000 ✶	52	48	„	21
					40,750	44	56	„	20,5
					32,500	32	68	„	19,5
					15. 7. 37 ✝				

Gesamtmenge
Natrium Desoxycholat 75 mg

Gesamtmenge
Natrium Desoxycholat 125 mg
✶ Auftreten von Jugend-Formen

Datum	Maus 85 W.B.K.	P.M.K.	Lymph	Inj.	Gew.	Maus 86 W.B.K.	P.M.K.	Lymph	Inj.	Gew.
24.6.37	9,250	38	62	0,25ccm 10 % Oliven-Oel-Emulsion Subkutan	17 g	15,000	48	52	0,25ccm 10 % Oliven-Oel-Emulsion Subkutan	18,5 g
25.6.				|					|	
28.6.	22,250	24	76	„	17	24,750	44	56	„	15
2.7.	27,250 *	10	90	„	18	29,000	52	48	„	21,5
6.7.	25,000	42	58	„	16	**42,500**	42	58	„	20
9.7.	33,000	22	78	„	17	40,000	42	58	„	20,5
12.7.	**34,000**	24	76	„	16	37,000 *	24	76	„	21,5
16.7.	33,500	20	80	„	17	35,000	26	74	„	21
19.7.	17.7.37 †					17. 7. 37 †				
23.7.										

Gesamtmenge
Natrium Cholalicum 175 mg
* Auftreten von Jugend-Formen

Gesamtmenge
Natrium Cholalicum 175 mg
* Auftreten von Jugend-Formen

CHOLALICUM

Maus 87					Maus 88				
W.B.K	P.M.K.	Lymph	Inj.	Gew.	W.B.K.	P.M.K	Lymph	Inj.	Gew.
15,750	30	70	0,25ccm 10% Oliven-Oel-Emulsion Subkutan	20 g	21,250	68	32	0,25ccm 10% Oliven-Oel-Emulsion Subkutan	19 g
29,000	28	72	„	19,5	23,500	26	74	„	16
33,000 ✶	12	88	„	17,5	27,250	60	40	„	15
47,750	24	76	„	17,5	3.7.37 ✢				
48,000	16	84	„	19,5					
47,000	22	78	„	18					
36,750	26	74	„	17					
26,000 ⊕ 24.7.37 ✢	24	76	„	16,5					

Gesamtmenge
Natrium Cholalicum 200 mg
⊕ Tier sehr elend — keine Spritze
✶ Auftreten von Jugend-Formen

Gesamtmenge
Natrium Cholalicum 75 mg

A. Hämatologischer Befund.

Eine Blutkontrollzählung wurde am 24. 6. gemacht. Die Leukocytenzahl im cmm betrug 9250. Nach der ersten Injektion stiegen die Leukocyten bis zu 22 250 an. Im Laufe der weiteren Behandlung nahmen die weißen Blutzellen ständig zu, und erreichten am 12. 7. 34 000. Am 17. 7. starb das Tier. Die Leukocyten betrugen 33 500. Von der zweiten Injektion an konnte ich feststellen, daß die Erytrocyten polychromatisch wurden. Im Differentialausstrich zeigten alle Tiere ohne Ausnahme Lymphocyten mit vielen unreifen Formen. Die jugendlichen Formen, die auftraten, waren von lymphatischer Herkunft, nämlich Lymphoblasten und große Lymphocyten. Diese Zellen hatten die Merkmale der kleinen Lymphocyten des normalen Blutes, die sie an Größe mehr oder weniger übertrafen; der meist schmale Protoplasmarand war basophil. Bei sehr starker Basophilie färbte er sich tiefdunkelblau. Es zeigten sich in ihm zuweilen Azurgranula. Der Kern war netzartig gebaut, chromatinarm und hatte Nucleolen, er war rund oder eingebuchtet.

B. Pathologisch-anatomischer Befund.

Die Sektion ergab folgendes:

1. Die Leber war nicht vergrößert, ihre Farbe war tief braun-rot, die Kapsel glänzend und glatt. Auf der Schnittfläche war die Leberläppchenzeichnung deutlich sichtbar.

Mikroskopisch fanden sich in der Leber gelegentlich Megakaryocyten in der Nähe der Blutgefäße; in den Kapillaren waren Leukocyten häufiger als gewöhnlich zu

sehen. Die Kupfferschen Sternzellen traten zwischen den Leberzellen deutlich hervor.

2. Die stark vergrößerte Milz war von ziemlich derber Konsistenz und zeigte rot-blaue Farbe. Auf der Schnittfläche waren die Malpighischen Körperchen nicht erkennbar.

Histologisch war die Milz vollkommen verändert; von normaler Struktur war nichts mehr zu erkennen. Die Trabekel waren vollkommen erdrückt, die Knötchen nicht abgesetzt. Es fanden sich massenhaft relativ großkernige protoplasmareiche Riesenzellen. Diese Zellen können wohl mit den Megakaryocyten als identisch angesehen werden.

III.

Versuche mit Natrium glycocholicum.

Vier Mäuse Nr. 93, 94, 95, 96 wurden alle drei bis vier Tage mit einer 10%igen Natrium-glycocholicum-Olivenöl-Emulsion subkutan gespritzt. Um die Resultate dieser Versuchsreihe zu zeigen, wähle ich Maus Nr. 94.

A. Hämatologischer Befund.

Nach einer Kontrollzählung, welche am 23. 6. gemacht wurde, hatte das Tier 13 000 Leukocyten. Die Leukocytenzahl stieg an und erreichte am 2. 7. bereits 19 750. Die folgende Zählung der weißen Blutzellen, welche am 6. 7. gemacht wurde, zeigte eine Vermehrung um beinahe das Doppelte. Von dieser Zeit an nahmen die Leukocyten ständig zu, und am 19. 7. hatte das Tier

Dat.	Maus 93 W.B.K.	P.	M.	K.	Lymph	Inj.	Gew.	Maus 94 W.B.K.	P.	M.	K.	Lymph	Inj.	Gew.
24.6.37	10,750	54			46	0.25 ccm 10% Olivenöl-Emulsion Subkutan 1	21 g	13,000	36			64	0.25 ccm 10% Olivenöl-Emulsion Subkutan 1	20 g
25.6.														
28.6.	22,250	50			50	„	18,5	16,500	24			76	„	18,5
2.7.	32,000	38			62	„	18	19,750	34			66	„	17,5
6.7.	30,750	32			68	„	19	38,000	36			64	„	18
9.7.	32,750*	24			76	„	18,5	40,500*	16			84	„	18 5
12.7.	35,500	26			74	„	19	42,500	36			64	„	19,5
16.7.	35,750	22			78	„	20	42,750	20			80	„	19,5
19.7.	38,250	22			78	„	20,5	45,000	30			70	„	19
24.7.						„							„	
27.7.	40,500	36			64	„	21	44,500	26			74	„	17
30.7.	43,750	42			58	„	21	47,750	50			50	„	17
3.8.	36,000	44			56	„	21	61,000	40			60	„	16,5
6.8.	38,500	54			46	„	20,5	73,250	63			37	„	17
10.8.	39,500	58			42	„	20	75,000	72			28	„	16
	†11.8.37							†10.8.37						

Gesamtmenge
Natrium Glycocholicum 350 mg
* Auftreten von Jugend-Formen

Gesamtmenge
Natrium Glycocholicum 325 mg
* Auftreten von Jugend-Formen

GLYCOCHOLICUM

Maus 95					Maus 96				
W.B.K.	P. M. K.	Lymph	Inj.	Gew.	W.B.K.	P. M. K.	Lymph	Inj.	Gew.
20,500	36	64	0,25 ccm 10 % Olivenöl-Emulsion Subkutan 1	21,5 g	11,500	30	70	0,25 ccm 10 % Olivenöl-Emulsion Subkutan 1	20 g
23 500	22	78	,,	21,5	19.500	32	68	,,	19
22,500	32	68	,,	20,5	11,500	36	64	,,	18
27,000	30	70	,,	20 5	22,500	48	52	,,	17,5
30,000	26	74	,,	20	35,250	34	66	,,	16,5
32,750 ✶	22	78	,,	22	36,500✶	10	90	,,	17,5
29 500	30	70	,,	22,5	30,000	20	80	,,	17
35,750	44	56	,,	22	35,750	30	70	,,	17
			,,					,,	
32,250	26	74	,,	22	37,500	36	64	,,	16,5
34,000	60	40	,,	22	**39.250**	36	64	,,	17,5
34,500	58	42	,,	23	29,500	38	62	,,	16,5
43,000 ⊕	54	46	,,	23,5	30,500	30	70	,,	17
†7.8 37					31,500	50	50	,,	17
					†12.8.37				

Gesamtmenge
Natrium Glycocholicum 325 mg
⊕ Durch Schwangerschaft verursachte Gewichtszunahme
✶ Auftreten von Jugend-Formen

Gesamtmenge
Natrium Glycocholicum 350 mg
★ Auftreten von Jugend-Formen

	Maus 97					Maus 98				
Dat.	W.B.K.	P. M. K.	Lymph	Inj.	Gew.	W.B.K.	P. M. K.	Lymph	Inj.	Gew.
24.6,37	17,250	30	70	0,25 ccm 10% Olivenöl-Emulsion Subkutan 1	21,5 g	7,500	48	52	0,25 ccm 10% Olivenöl-Emulsion Subkutan 1	22 g
25.6.										
28.6.	22,250	28	72	,,	18,5	18,500	42	58	,,	20
2 7.	27,250	68	32	,,	19,5	18,750	52	48	,,	17,5
6.7.	27,500	20	80	,,	20	26,500	28	72	,,	18,5
9.7.	38,250	30	70	,,	19	32,750	28	72	,,	20
12.7.	44,500	40	60	,,	20,5	38,250✶	16	84	,,	20,5
16.7.	40,000✶	22	78	,,	20	46,750	54	46	,,	20,5
19.7.	42,000	44	56	,,	18	63,750	44	56	,,	19,5
24.7.				,,					,,	
27.7.	**107,000**	10	90	,,	20,5	64,250	38	62	,,	19,5
30.7.	86,250	66	34	,,	20,5	66,000	66	34	,,	19,5
3.8.	75,000	74	26	,,	19,5	82,250	72	28	,,	19,5
6.8.	78,000	72	28	,,	20	✝3.8.37				
	✝8.8.37									

Gesamtmenge
Natrium Taurocholicum 325 mg
✶ Auftreten von Jugend-Formen

Gesamtmenge
Natrium Taurocholicum 275 mg
✶ Auftreten von Jugend-Formen

TAUROCHOLICUM

Maus 99					Maus 50				
W.B.K.	P.M.K.	Lymph	Inj	Gew.	W.B.K.	P.M.K.	Lymph	Inj.	Gew.
8,250	48	52	0,25 ccm 10% Olivenöl-Emulsion Subkutan 1	17 g					
12,750	46	54	,,	17 g	19,000	44	56	0,25 ccm 10% Olivenöl-Emulsion Subkutan 1	19 g
15,500	20	80	,,	15 g	18,500	60	40	,,	16
23,000	32	68	,,	15 g	25,250	30	70	,,	16
†6.7.37					30,250	34	66	,,	16
					31,750	36	64	,,	16,5
					32,500*	14	86	,,	17
					29,000	32	68	,,	18
								,,	
					30,500	22	78	,,	18
					40,000	32	68	,,	18
					53,000	38	62	,,	16
					55,500	52	48	,,	16
					†7.8.37				

Gesamtmenge
Natrium Taurocholicum 100 mg

Gesamtmenge
Natrium Taurocholicum 300 mg
* Auftreten von Jugend-Formen

bereits 45 000 Leukocyten pro cmm. Eine vorübergehende Abnahme der Leukocyten um 500 wurde am 27. 7. festgestellt; hiernach stiegen die weißen Blutzellen kontinuierlich bis auf 75000 an. Außer der einen Schwankung wurde keine weitere mehr bis zum Tode des Tieres festgestellt. Das Differentialblutbild zeigte zu Beginn der ersten Injektion, welche am 25. 6. gemacht wurde bis zum 3. 8. einen überwiegend lymphatischen Charakter. Vom 6. 8. ab jedoch trat eine plötzliche Aenderung der weißen Blutzellen auf, und zwar zu Gunsten der myeloischen Reihe. Gleichzeitig traten massenhaft unreife Formen der myeloischen Zellarten auf. Sämtliche jugendlichen Formen, die am 9. 7. auftraten, waren Zellen der lymphatischen Reihe. Diese Zellen zeigten einen so sehr schmalen Protoplasmasaum, daß der Eindruck entstand, als wären freie Kerne vorhanden. Die Kerne waren wenig differentiert und locker gebaut. Vom 6. 8. an bis zum Tode des Tieres trat eine Verschiebung ein zu Gunsten der myeloischen Abkömmlinge. Diese Zellen zeigten chromatinarme Kerne, mit mehr oder weniger tiefen Einbuchtungen, und dadurch ein Zwischenstadium zwischen dem einfachen Myeloblastenkern und Kernpolymorphie der reifen Polynucleären bildet.

B. Pathologisch-anatomischer Befund.

1. Die Leber hatte ein rotbraunes Aussehen; die Kapsel war spiegelnd glatt, die Konsistenz ziemlich weich. Auf der Schnittfläche war die Leberlappchenzeichnung deutlich zu erkennen.

Mikroskopisch waren die Kerne der Leberzellen plump und die Zellen selbst stellenweise dichter anein-

anliegend, als an anderen aufgelockerten Zellen, in manchen Zellen waren Doppelkerne vorhanden. Die Leberkapillaren waren etwas erweitert, deutlich hyperämisch und dieses Blut wieder mit sehr zahlreichen weißen Blutkörperchen durchsetzt, es war also ein stark an die Bilder myeloischer Leukämie erinnernde difusse interzälluläre Infiltration vorhanden. Die Kupfferschen Sternzellen waren sehr deutlich zu erkennen.

2. Die stark vergrößerte Milz zeigte blau-graue Farbe. Die Oberfläche war glatt und spiegelnd. Auf der Schnittfläche war keine Follikelzeichnung zu erkennen.

Mikroskopisch war kaum etwas vom typischen Bau der Milz zu erkennen. Von Milztrabekeln war fast nichts zu sehen; auch die Abgrenzung zwischen Pulpa und Malpighischen Körperchen war ganz verschwunden. Die Milz zeigte eine deutlich ausgeprägte Hyperämie, sämtliche Milzsinus waren prall mit Blut angefüllt. Ganz ungewöhnliche Befunde zeigten sich in Gestalt fleckiger und meist ringförmiger amyloidnegativer Hyalinansammlungen im Milzgewebe. Diese hyalinen Bindegewebsmassen waren teils knötchenförmig angeordnet und umhüllten teils die Malpighischen Körperchen oder deren Reste. Man sah schließlich rundzellige Ansammlungen, die sich innerhalb und außerhalb der hyalinen Ringe befanden. Innerhalb der Ringe waren große Zellen neben den lymphatischen Zellen zu sehen. Die Zellansammlungen außerhalb der Ringe bestanden aus sehr stark färbbaren polymorphen Elementen. Man sah eine außerordentlich große Zahl von vielkernigen Riesenzellen, deren Kerne sehr dicht chromatinreich und pyknotisch waren.

IV.

Versuche mit Natrium taurocholicum.

Die Mäuse Nr. 97, 98, 99 und 50 bekamen zweimal wöchentlich eine subkutane Injektion einer 10%igen Natrium-taurocholicum-Olivenöl-Emulsion. Maus Nr. 99 starb bereits nach vier Injektionen. Von den drei übrigen Tieren wähle ich Maus Nr. 98, um die erreichten Veränderungen, die auch die anderen Tiere bekamen, zu schildern.

A. Hämatologischer Befund.

Dieses Tier zeigte bei dem am 24. 6. gemachten Kontrollblutbild einen Leukocytenwert von 7500. Nach drei Injektionen stieg die Leukocytenzahl bis zu 26 500 an; diese Zahl wurde am 6. 7. erreicht. Am 27. 7. konnte ich einen Leukocytenwert von 64 250 feststellen. Das Differentialblutbild zeigte eine ausgesprochene Lymphocytose. Vom 27. 7. an bis zum 3. 8. war inzwischen der Leukocytenwert auf 82 250 angestiegen. Diese Höchstzahl wurde kurz vor dem Tode des Tieres erreicht; die Polymorphkernigen betrugen 72%, die Lymphocyten 28%. Das Differentialblutbild änderte sich genau wie bei den mit Natrium glycocholicum gespritzten Tieren, plötzlich zu Gunsten der myeloischen Reihe. Auch hier traten viele unreife Zellformen auf. Wie bei Maus Nr. 94 konnte ich auch bei diesem Tier annähernd dieselben Veränderungen feststellen.

B. Pathologische-anatomischer Befund.

1. Bei der Sektion zeigte die Leber blau-rot-braune Farbe; die Kapsel war glatt und glänzend. Die Oberfläche wie auch die Schnittfläche zeigten keine auffallende Struktur.

Mikroskopisch zeigte die Leber ein sehr unruhiges Bild infolge sehr starker Unterschiede in der Färbbarkeit und Größe der Leberzellen und ihrer Kerne. Die Leberzellen waren plump, von einander kaum abgesetzt und bildeten scheinbar ein Syncytium, in das die Leberkapillaren wie hineingestanzt schienen. Die Kupfferschen Sternzellen waren ungewöhnlich deutlich. Zwischen den Leberzellen war im Bindegewebe stellenweise dunkel-braunes Pigment zu erkennen. In den Kapillaren sah man die roten und weißen Blutzellen im Verhältnis von ungefähr 3:1. Um die Portaläste befanden sich kleine aus Rundzellen bestehende Infiltrate.

2. Die Milz, welche ungeheuer vergrößert war, zeigte eine blau-rote Farbe; auch hier war die Kapsel glatt und glänzend. Auf der Schnittfläche war keine Trabekelstruktur zu erkennen.

Mikroskopisch zeigte die Milz wie auch die Leber ein ähnlich, aber etwas stärker ausgeprägtes Bild wie bei dem schon vorher beschriebenen Natrium-glycocholicum-Tier. Die Milz ließ kaum noch etwas von ihrem typischen Bau erkennen. Die Trabekel fehlten fast vollständig, und eine richtige Absetzung zwischen Pulpa und den Malpighischen Körperchen war nicht zu sehen. Schon bei schwacher Vergrößerung erkannte man vier verschiedene Teile, die jetzt die Milz zusammensetzten.

a) Weite Sinus voller Blut.

b) Knötchenförmig angeordnete hyaline Bindegewebsmassen. Manche dieser hyalinen Massen sind offensichtlich wie ein faltiger Mantel um die Malpighischen Körperchen oder deren Reste gelagert.

c) Dicht- und rundzellige Ansammlungen, die sich teilweise innerhalb der hyalinen Ringe befanden, bzw. außerhalb von den Ringen blieben. Die Zellansammlungen außerhalb der Ringe bestanden aus größeren, sehr starb färbbaren, etwas polymorphen Elementen. Innerhalb der Ringe fanden sich große Zellen neben den lymphatischen Zellen.

d) Außerordentlich zahlreiche vielkernige Riesenzellen.

Zusammenfassung.

1. Die Versuche zeigten, daß sämtliche Gallensäuren die Fähigkeit haben, leukämieähnliche Blut- und Gewebsveränderungen zu erzeugen.

2. Natrium glycocholicum und Natrium taurocholicum scheinen in der Wirkung am stärksten zu sein.

3. Sämtliche Gallensäuren haben sehr hohe Leukocytosen hervorgerufen:
Natrium cholalicum: bis 48 000 weiße Blutkörperchen,
Natrium glycocholicum: bis 75 000 weiße Blutkörperchen,
Natrium desoxycholat: bis 41 250 weiße Blutkörperchen,
Natrium taurocholicum: bis 107 000 weiße Blutkörperchen.

4. Die mit 10%igen Emulsionen von Natrium cholalicum, Natrium desoxycholat, Natrium glycocholicum, Natrium taurocholicum durchgeführten Injektionen bewirkten eine Leukocytose. In der Leber befanden sich massen-

haft perivasculäre Infiltrationen. Die Kupfferschen Sternzellen waren sehr deutlich zu erkennen. In der Milz traten zahlreiche Megakaryocyten auf, von denen ich nicht sagen kann, ob sie autochthon entstanden oder vom Knochenmark her eingeschwemmt sind. Ferner konnte ich degenerative Veränderungen im Sinne von hyaliner Entartung oder Hyalinablagerung in der Milz bei den mit Natrium glycocholicum und Natrium taurocholicum behandelten Tieren feststellen.

Literatur-Angaben

1. Bürger u. Uiker — Klin. Wochenschrift (1937). Nr. 10 S. 334.
2. Burrows u. Cook — American Journal of Cancer 27 (1936). 267
3. E. Storti u. R. Storti — Klin. Wochenschrift (1937). Nr. 31 S. 1082.
4. H. Kohl — Histidinbehandlung der Hämophilie. Zeitschrift für Klin. Medizin. Band 132 Heft 1 (1937).
5. A. Kowarski — Klinische Mikroskopie (1932). Urban u. Schwarzenberg. Die Benzidin-Peroxydase-Färbung nach Moschkowski. S. 14.
6. Shear — American Journal of Cancer. 25, 66 (1935).

Lebenslauf

Am 12. September 1912 wurde ich, Samuel Oliver, als Sohn des Dach-Unternehmers Louis Oliver geboren zu New York City, New York (U. S. A.). Ich besuchte New Utrecht High Shool (Gymnasium), in Brooklyn und danach Long Island University in Brooklyn, New York drei Jahre lang. Im Wintersemester 1932 begann ich mein medizinisches Studium an der Universität Bonn und habe alle Semester an dieser Universität verbracht. Ich lege das Rigorosum ab nach Ende meines letzten Semesters (W.S. 1937).